TEMA 13. DIABETES MELLITUS

Rosa Guasch Aguilar

Departamento Bioquímica y Biología Molecular
(3ª Planta Facultad Farmacia – Despacho 3.57)

rosa.guasch@uv.es

Juan Carlos Montesinos López

Departamento Bioquímica y Biología Molecular
(3ª Planta Facultad Farmacia – Despacho 3.49)

juan.montesinos@uv.es

TEMA 13. DIABETES MELLITUS

1. DM tipo 1
2. DM tipo 2
3. DM Gestacional
4. Otras causas de diabetes

1. Diabetes Mellitus tipo 1 (DMT1)

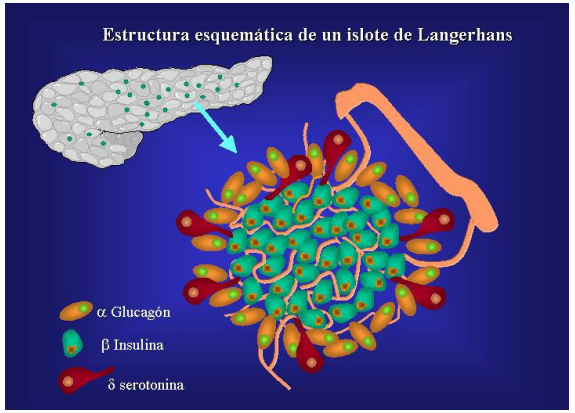
5-10 % del total de casos de diabetes (según el país).

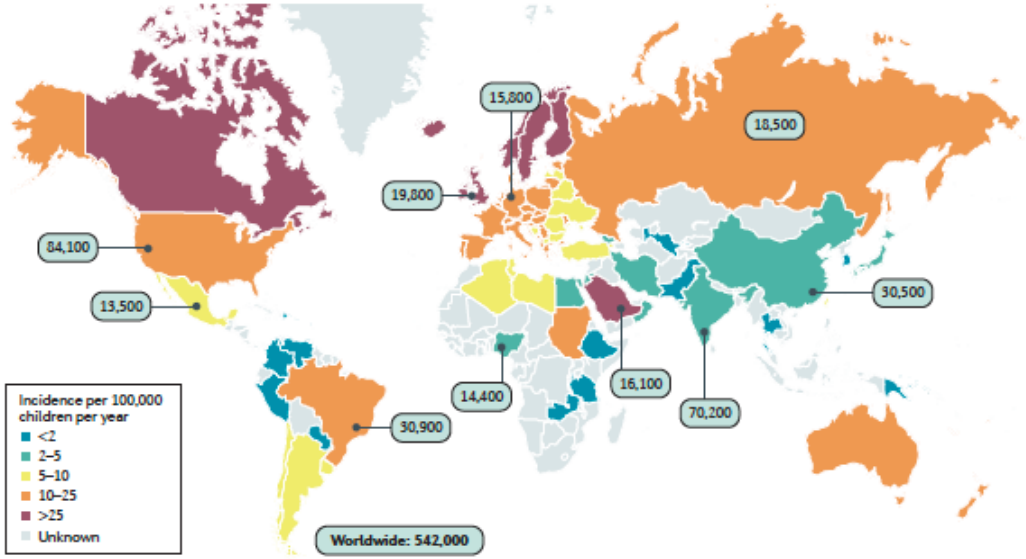
Se desarrolla con más frecuencia en la infancia y progresa con la edad.

Es un síndrome clínicamente heterogéneo.

Factores genéticos y factores ambientales.

Caracterizada por la **destrucción de las células β** y **niveles indetectables de Insulina y Péptido C**.



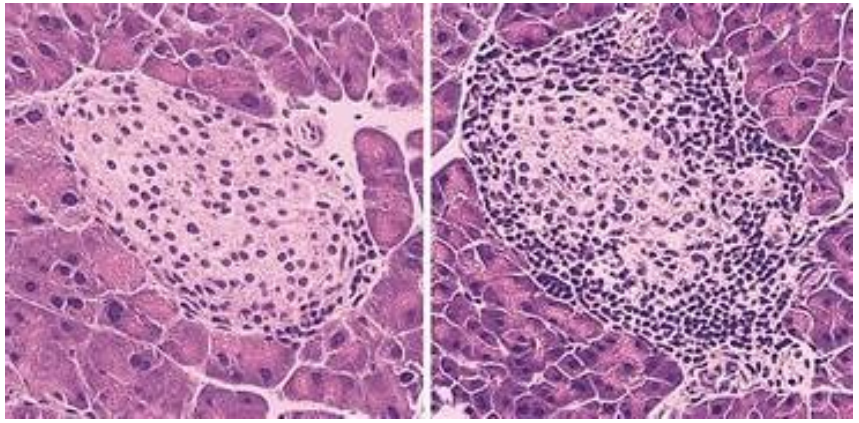


"Inanición" en medio de la abundancia: en ausencia de insulina, las células no pueden captar la glucosa circulante lo que origina **desnutrición celular e hiperglucemia**.

ETIOPATOGENIA DE LA DMT1

DESTRUCCIÓN AUTOINMUNE (y selectiva) **de las CÉLULAS β PANCREÁTICAS →** caracterizada por:

INSULITIS



CONTROL INSULITIS

Infiltración inflamatoria del islote por células dendríticas, linfocitos T_H (liberan citoquinas proinflamatorias) y T_C (destruyen células β) y linfocitos B: daño progresivo y destrucción de células β.

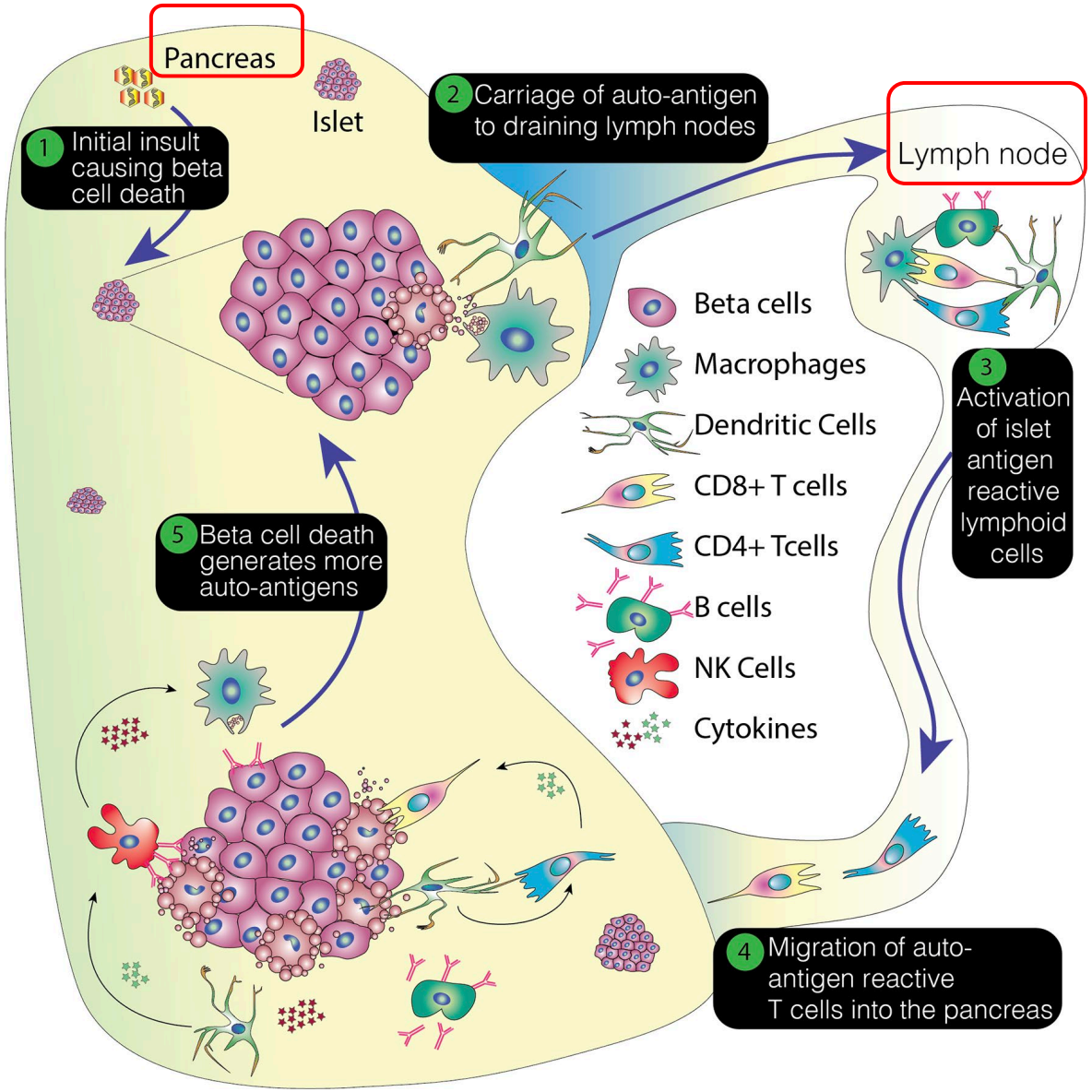
La insulitis precede a la aparición clínica de la enfermedad

AUTOANTICUERPOS CIRCULANTES

- Autoanticuerpos frente a las células beta de los islotes pancreáticos (Islet Cell Autoantibodies, **ICAs**);
- Autoanticuerpos frente a insulina (**IAAs**);
- Autoanticuerpos frente al enzima ácido glutámico descarboxilasa (**GAD**), implicada en la síntesis de GABA.

"SEROCONVERSION": Proceso por el que conforme avanza la destruccion autoinmune β-pancreatica, van siendo detectables en suero nuevos anticuerpos.

PATOGÉNESIS DE LA DMT1



(1) La DMT1 se inicia tras el daño pancreático causado por **factores ambientales**.

(2) Diversas proteínas sintetizadas por las células β pancreáticas son **captadas por células presentadoras de antígenos** (macrófagos, células dendríticas inmaduras) que residen en el páncreas.

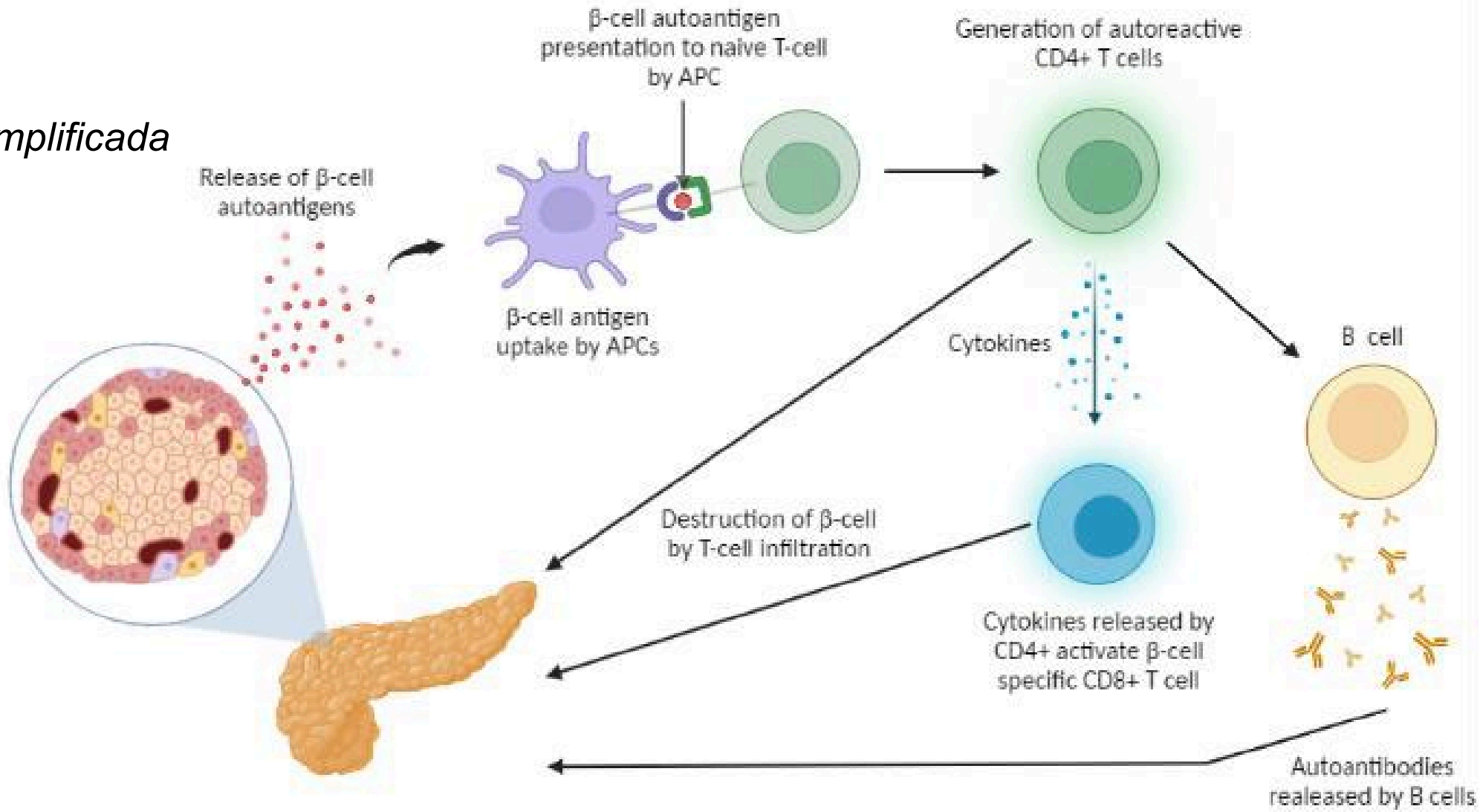
(3) Estas células acceden al ganglio linfático exponiendo en su superficie **péptidos antigénicos**. Allí interaccionan y **activan los linfocitos T**.

(4) Los linfocitos T activados contra antígenos β pancreáticos viajan hasta el Páncreas. Allí se **reencuentra con el antígeno expuesto** tanto por macrófagos/CD como por las células β pancreáticas.

(5) Las **células β pancreáticas son destruidas**, generando más autoantígenos, e iniciando la insulitis y la respuesta inmune.

PATOGÉNESIS DE LA DMT1

Visión simplificada



PATOGÉNESIS DE LA DMT1

Un poco de repaso de inmunología…

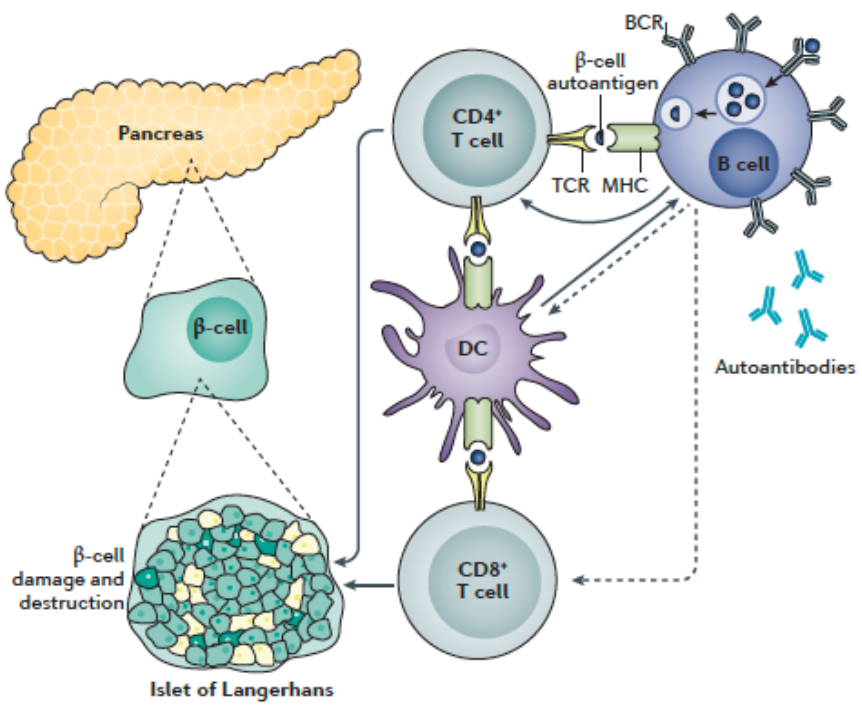


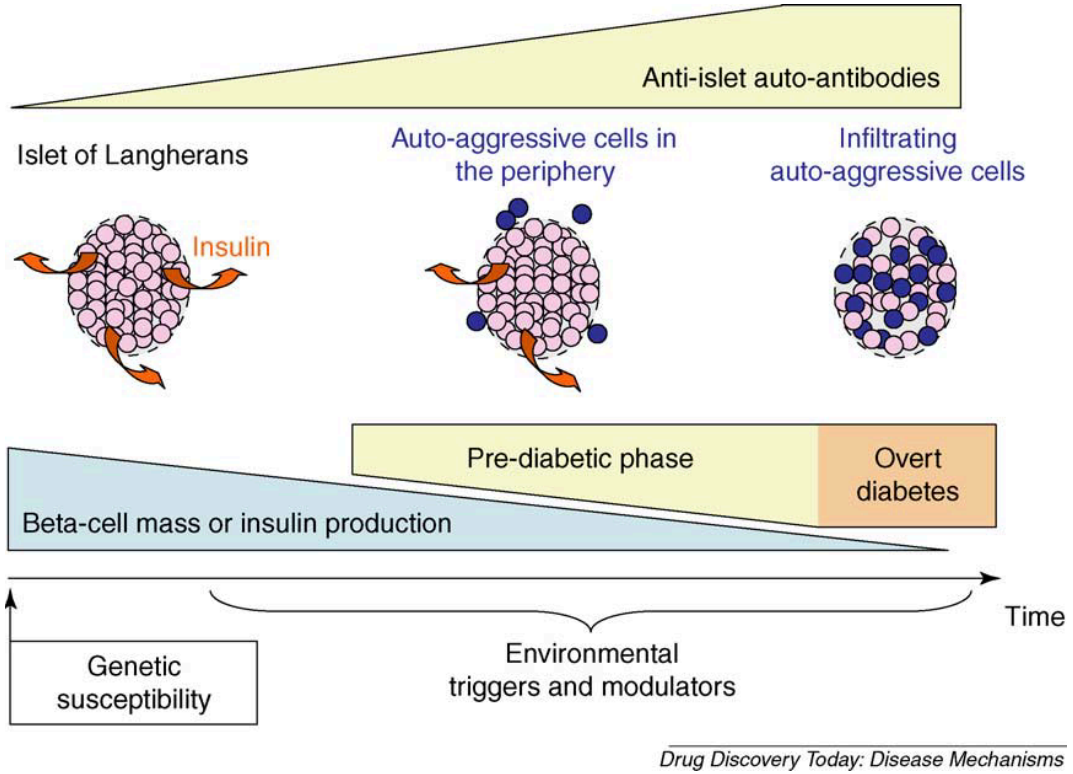
Figure 4 | **Pathogenesis of T1DM.** Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an immune-mediated disease. Activated B cells interact with CD4⁺ and CD8⁺ T cells, as well as dendritic cells (DCs). Antigen presentation by B cells and DCs drives the activation of β-cell-specific T cells. In addition, the exposure of B cells to β-cell autoantigens leads to the production of islet-targeting autoantibodies, which serve as biomarkers of asymptomatic disease. Dashed arrows indicate the potential interactions between B cells and CD8⁺ T cells and between B cells and DCs. BCR, B cell receptor; TCR, T cell receptor.

- La interacción inicial entre Células Dendríticas (CD) [*Dendritic cells – DC*], linfocitos T y linfocitos B ocurre tanto en el **ganglio linfático**, como posteriormente en el propio **páncreas** con insulitis (destrucción autoinmune e inflamación).

- La presentación de **autoantígenos** por CD y linfocitos B **activa a los linfocitos T específicos** (Th y Tc) frente a autoantígenos β-pancreáticos. La exposición de las células B a estos mismos autoantígenos **activa la producción de los autoanticuerpos** específicos circulantes, utilizados como biomarcadores de la enfermedad en etapas aun asintomáticas.

PATOGÉNESIS DE LA DMT1

Modelo para la infiltración y destrucción de los islotes de Langerhans con el tiempo



Drug Discovery Today: Disease Mechanisms

Al menos 3 factores están implicados en la destrucción de células β pancreáticas:

(1) Diversos **factores ambientales** pueden desencadenar el inicio de la DMT1.
(2) Susceptibilidad genética es necesaria para crear un ambiente propicio para el desarrollo de la DMT1
(3) La **destrucción de las células β pancreáticas** por un número suficiente de linfocitos T activados infiltrados en el páncreas para producir diabetes (*posible diana terapéutica → INMUNOTERAPIA*).

DETERMINANTES GENÉTICOS Y AMBIENTALES DE DMT1

No genéticos	Genéticos
Infecciones víricas infancia Ej. Enterovirus, rubeola, virus Coxsakie, citomegalovirus	Genes HLA
Alimentación del neonato Ej. Lactancia materna frente a leche de vaca, introducción temprana a cereales (gliadina)	Genes distintos a HLA
Tóxicos Ej. Nitrosaminas, concanamicina A y antibióticos…	
Déficit materno de vitamina D	
Vacunación	
Hipótesis de la higiene (excesiva!!!)	
Microbiota intestinal Ej. Parto natural frente a cesarea, dieta…	

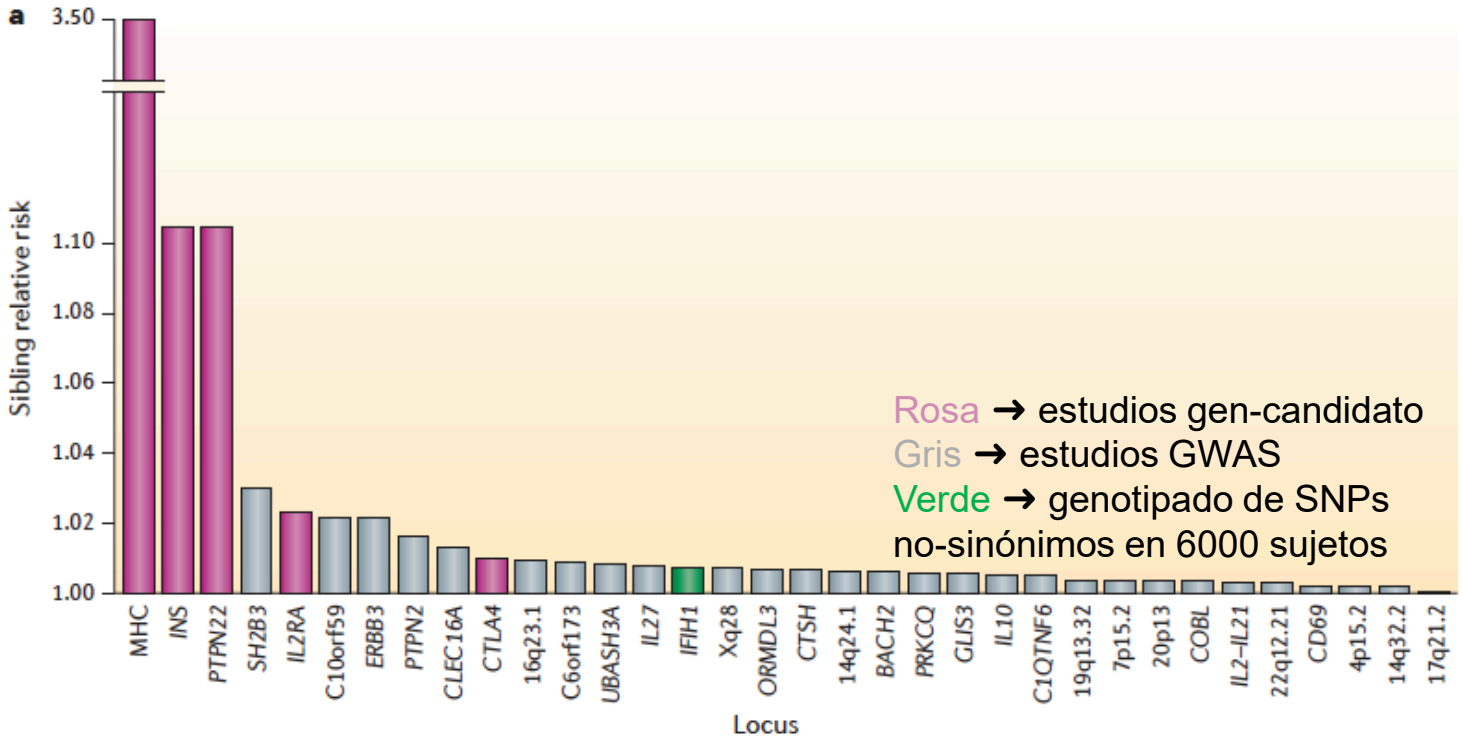
No existen aún evidencias concluyentes para confirmar o excluir el papel de cualquiera de ellos en la patogénesis de DMT1

Fuerte asociación con genes HLA (Human Leukocyte Antigen), que codifican proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad o MHC (implicadas en diferenciar antígenos propios de extraños) y son altamente polimórficos. Contribuyen en un 50 % a la susceptibilidad genética de padecer diabetes de tipo 1.

Genes de susceptibilidad

Interacción entre factores ambientales y diferentes alelos polimórficos que considerados aisladamente tienen un efecto mínimo!!!

GENES DE SUSCEPTIBILIDAD DMT1



SEGÚN METODOLOGÍA

GEN-CANDIDATO

- Estudios **de genes seleccionados a priori** por su posible implicación en una enfermedad.

GWAS (Genome-Wide Association Studies)

- Estudios de **asociación de genoma completo**.
- Analiza simultáneamente la presencia de cientos de miles de SNPs (sanos y enfermos).
- Establece asociación estadísticamente significativa entre determinados SNPs y un determinado fenotipo o enfermedad.

GENOTIPADO DE SNP

- Las **zonas repetitivas de un gen polimórfico influyen** en la expresión génica y en el riesgo de padecer DMT1.

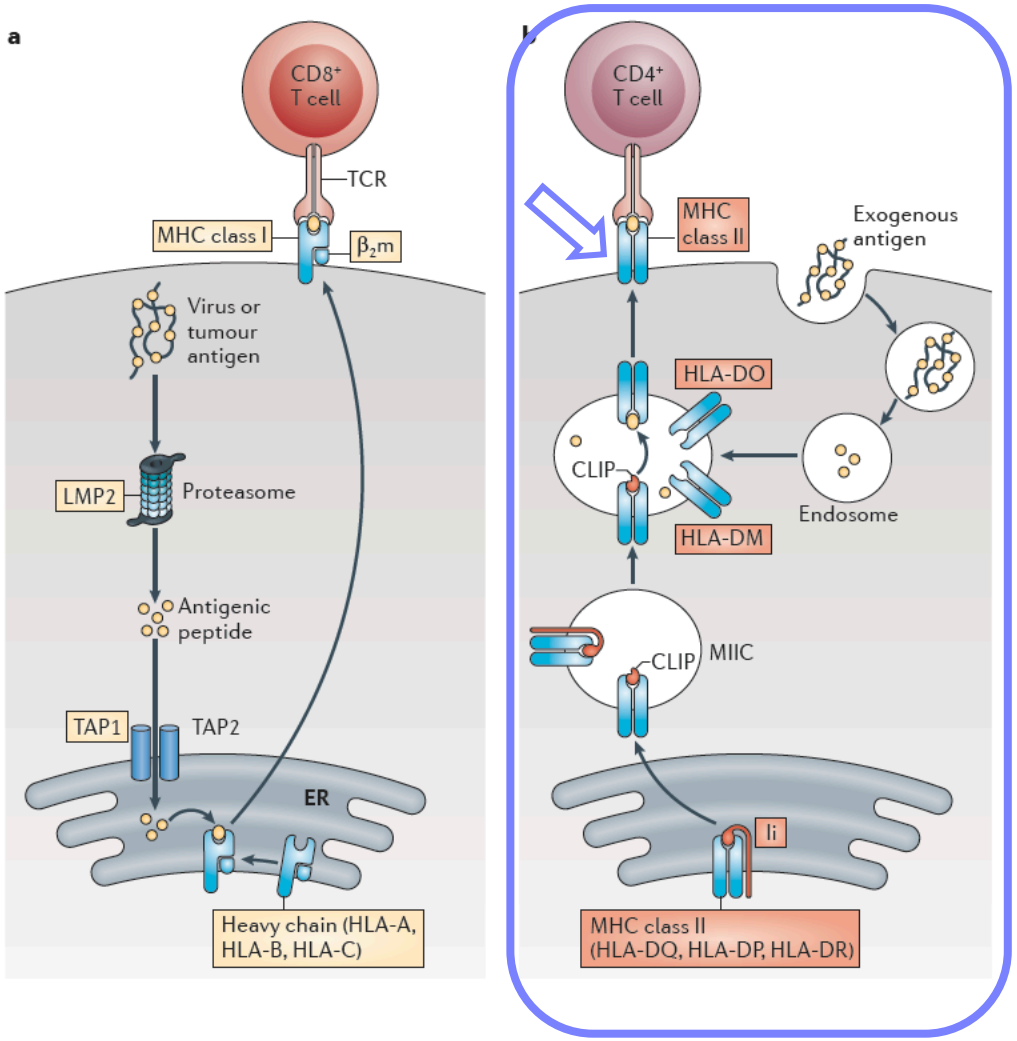
- PTPN22 (Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22). Regula negativamente la activación de los linfocitos T. Se asocia con enfermedades como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico.
- PTPN2 (Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 2). Regula la respuesta inflamatoria mediante la modulación de la señalización de citoquinas.

GENES DE SUSCEPTIBILIDAD DMT1

a) Genes HLA (*human leukocyte antigen*)

Locus IDDMI (6p21)
50 % del riesgo genético

- codifican proteínas de membrana que constituyen el antígeno leucocitario humano (HLA).
- ciertos alelos **HLA clase II.**
- responsables de la presentación de péptidos antigénicos al linfocito T.



Review: MHC II molecules are expressed on immune cells such as B cells, monocytes, macrophages and dendritic cells and on epithelial cells following inflammatory signals, while MHC I molecules are expressed more ubiquitously.

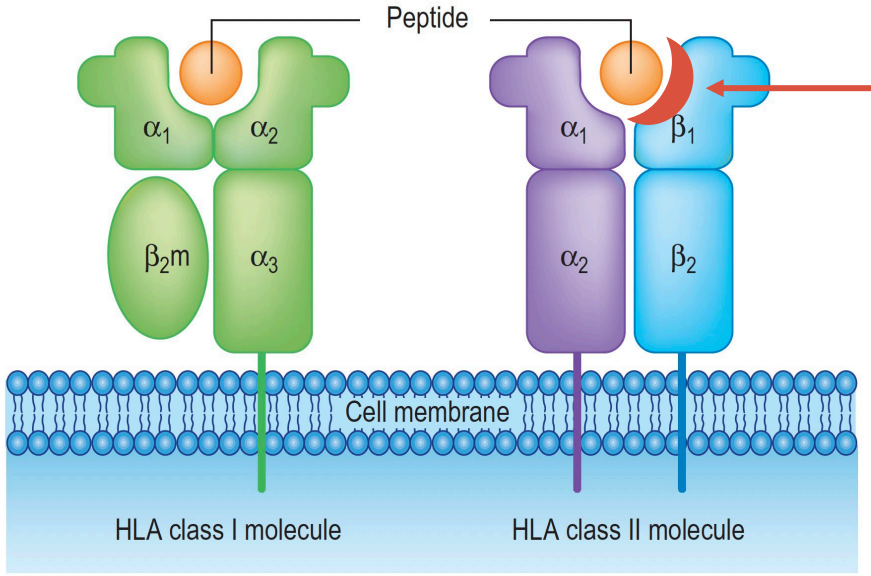
Células presentadoras de antígenos (linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans), el epitelio del timo y los linfocitos T activados.

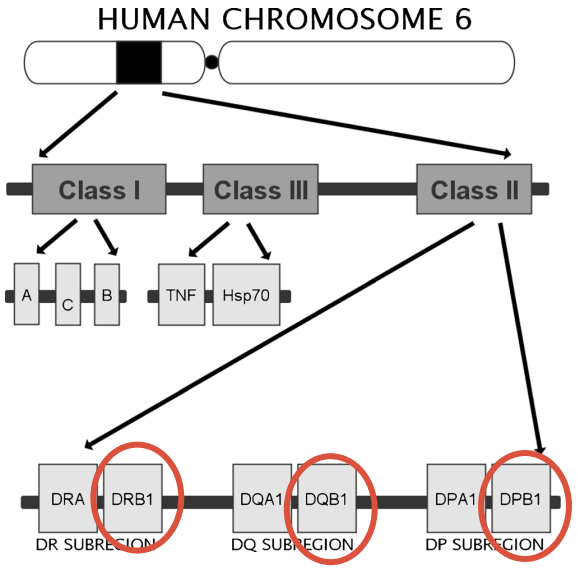
GENES DE SUSCEPTIBILIDAD DMT1

a) Genes HLA (*human leukocyte antigen*)

Locus IDDMI (6p21)
50 % del riesgo genético

- codifican proteínas de membrana que constituyen el antígeno leucocitario humano (HLA).
- ciertos alelos **HLA clase II.**
- responsables de la presentación de péptidos antigénicos al linfocito T.
- Ambas cadenas polipeptídicas (α y β) están codificadas por genes de la región HLA-DP, -DQ o –DR (y otros miembros menores).
- Genes muy polimórficos, especialmente DRB1 y en menor grado en DQB1 y DPB1.





El polimorfismo en los genes DPB1, DQB1 y DRB1 afecta fundamentalmente al dominio β1 de la proteina HLA II

GENES DE SUSCEPTIBILIDAD DMT1

a) Genes HLA (*human leukocyte antigen*)

Locus IDDMI (6p21)
50 % del riesgo genético

- codifican proteínas de membrana que constituyen el antígeno leucocitario humano (HLA).
- ciertos alelos **HLA clase II.**
- responsables de la presentación de péptidos antigénicos al linfocito T.
- Ambas cadenas polipeptídicas (α y β) están codificadas por genes de la región HLA-DP, -DQ o –DR (y otros miembros menores).
- Genes muy polimórficos, especialmente DRB1 y en menor grado en DQB1 y DPB1.

Table 2 Number of HLA alleles to date

Class	Locus	Number of alleles
HLA class I	A	2,365
	B	3,004
	C	1,848
	E	13
	F	22
	G	50
HLA class II	DRA	7
	DRB	1,456
	DQA1	51
	DQB1	416
	DPA1	37
	DPB1	190
	DMA	7
	DMB	13
	DOA	12
	DOB	13
Total		9,564

Number of alleles for HLA loci, data comes from IMGT/HLA Database and according to Noble and Erlich [74]; additional information can be found at www.ebi.ac.uk/imgt/hla/stats.html

Año 2012

The IPD-IMGT/HLA Database was first released in 1998 with 964 alleles. The latest version has 40623 distinct allelic variants.

The table indicates the numbers of alleles named and held in the IPD-IMGT/HLA Database since 1987 up to 2024-07-08.

Año 2024

HLA class II														
Gene	*DRA*	*DRB*	*DQA1*	*DQA2*	*DQB1*	*DQB2*	*DPA1*	*DPA2*	*DPB1*	*DPB2*	*DMA*	*DMB*	*DOA*	*DOB*
Alleles	78	4700	808	42	2602	41	698	6	2607	7	59	82	113	67
Proteins	17	3110	407	11	1566	9	343	0	1503	0	9	9	16	17
Nulls	0	205	21	0	114	1	28	0	134	0	0	0	1	0

HLA class II - DRB Alleles									
Gene	*DRB1*	*DRB2*	*DRB3*	*DRB4*	*DRB5*	*DRB6*	*DRB7*	*DRB8*	*DRB9*
Alleles	3714	1	506	259	207	4	2	1	6
Proteins	2405	0	386	164	155	0	0	0	0
Nulls	128	0	25	27	25	0	0	0	0

Total alleles: 11910

GENES DE SUSCEPTIBILIDAD DMT1

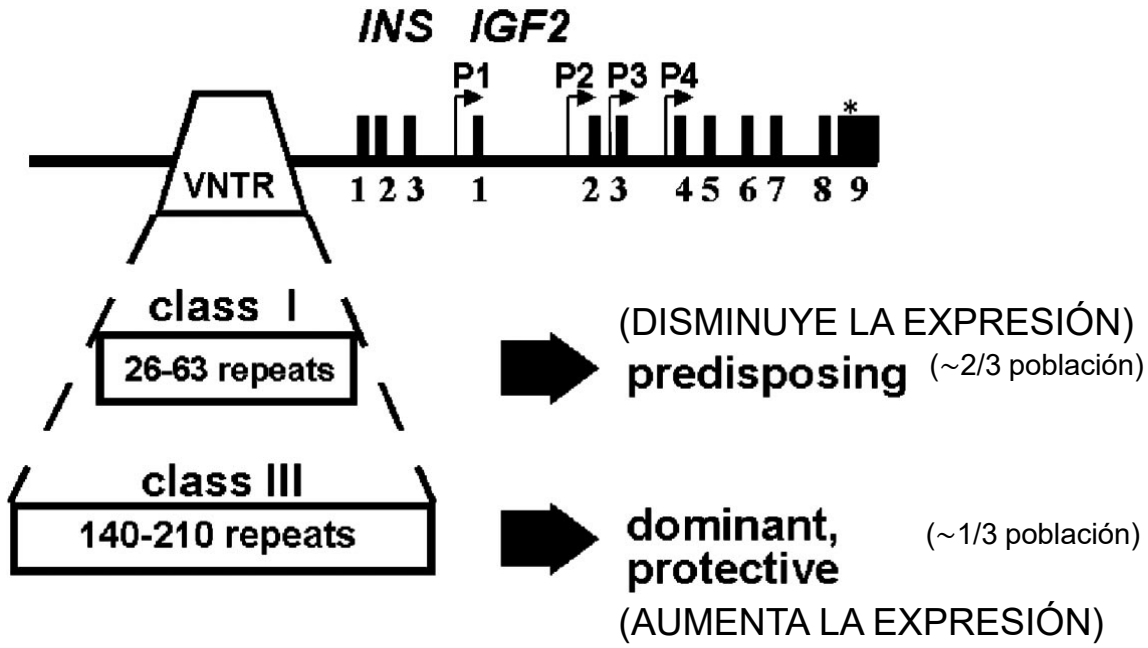
b) Gen INSULINA (INS)

Locus IDDM2 (cromosoma 11p15)
10 % riesgo genético DMT I.

- Polimorfismo en el minisatélite (VNTR: variable number tándem repeats) *upstream* del gen de la insulina.
- Número variable de repeticiones en tándem de una secuencia de 14-15 nucleótidos.

ACAGGGGTCTGGGG

- Afecta a la **eficacia en la transcripción del gen**.



GENES DE SUSCEPTIBILIDAD DMT1

APC: Célula presentadora de antígeno

c) Gen de la PTPN22

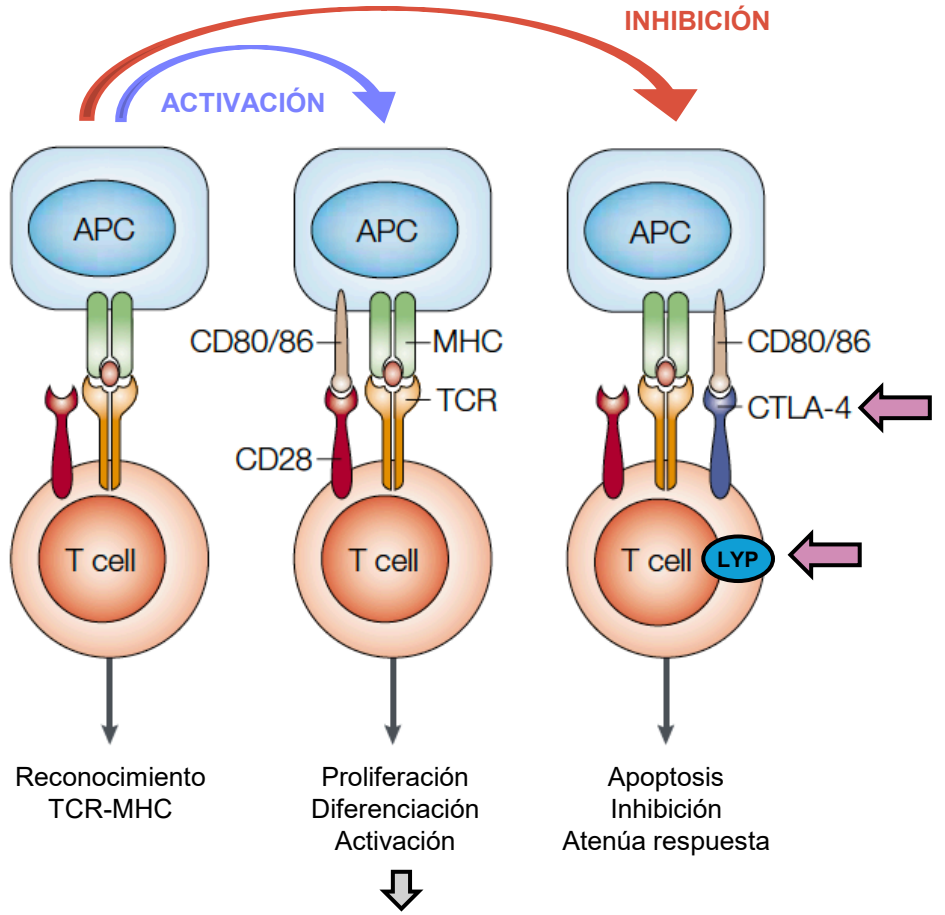
Localizado en el cromosoma 1p13
Proteína tirosin fosfatasa no receptor tipo 22

- Codifica la fosfatasa **LYP** (Lymphoide tyrosine phosphatase, citosólica, y específica linfoide).
- **Regulador negativo de la activación de linfocitos T**.
- Participa en la prevención de la activación espontánea de los linfocitos T.

d) Gen del CTLA4

Locus IDDM12 (cromosoma 2q33)

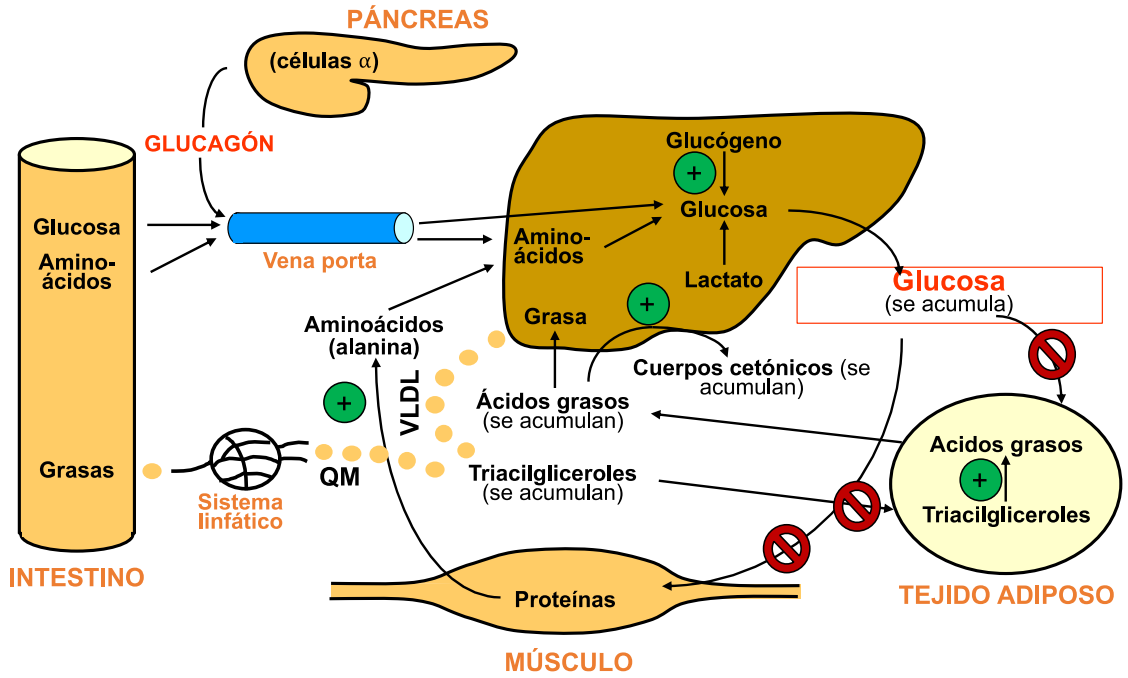
- Antígeno 4 asociado a linfocito T citotóxico.
- Co-receptor de membrana, **regulador negativo de la activación de los linfocitos T**.



La activación del linfocito requiere 2 señales:
1 – señalización TCR-HLA
2 – señalización CD28-CD80/86

ALTERACIONES METABÓLICAS EN LA DMT1

En ausencia de insulina, los efectos del glucagón están descompensados.

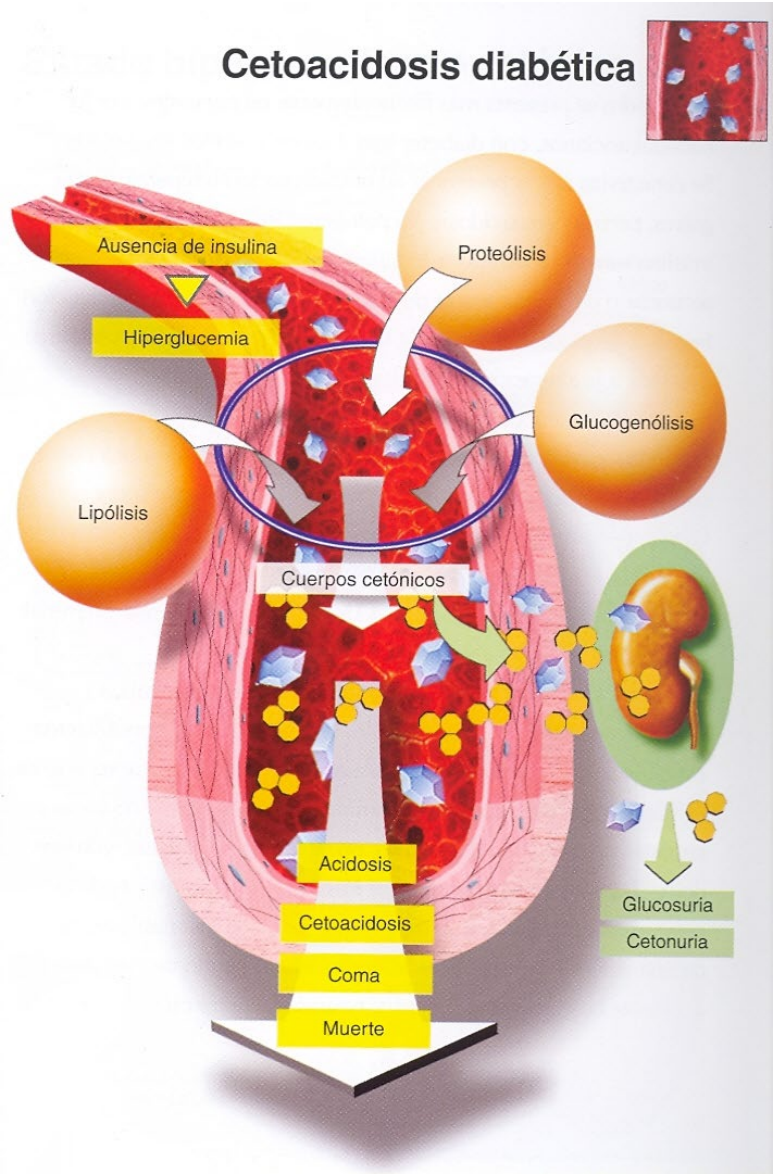


- En el **HIGADO** el glucagón estimula la degradación de glucógeno y la gluconeogénesis (sin el efecto inhibidor de la insulina) → el hígado está en un estado permanentemente gluconeogénico, con una **mayor liberación de glucosa a sangre** (incluso en el estado postprandial si no se inyecta insulina).
- El músculo y el tejido adiposo no pueden captar ni utilizar el exceso de glucosa, al no producirse la translocación de GLUT4 (dependiente de insulina). Los tejidos están en un estado de ayuno bioquímico, pese a la abundancia de glucosa. Todo ello contribuye a la **hiperglucemia**.
- En el **MÚSCULO** se estimula la degradación de proteínas, produciendo aminoácidos que se emplean como sustratos gluconeogénicos.
- En el **TEJIDO ADIPOSO** se inhibe la lipogénesis y se estimula la lipolisis, con una formación acelerada de ácidos grasos, que se acumulan en sangre. En el **hígado**, el exceso de ácidos grasos se utiliza para la síntesis de cuerpos cetónicos, que también se acumulan en sangre, lo que puede desencadenar **cetoacidosis**. Parte del exceso de ácidos grasos en el hígado se emplean en sintetizar TAG y producir VLDL que son liberadas al torrente sanguíneo. La lipoproteína lipasa se activa por insulina, por lo que en la diabetes se inhibe la hidrólisis de los TAG y se produce la acumulación de VLDL y de quilomicrones (**hipertrigliceridemia**).

COMPLICACIONES ESPECÍFICAS PARA DMT1

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

- Presente en el 30 % de diabetes tipo 1.
- Consecuencia del exceso de producción de cuerpos cetónicos, que se acumulan en sangre (cetonemia) y aparecen en orina (cetonuria).
- Las elevadas concentraciones de cuerpos cetónicos en sangre produce acidosis metabólica.
- Síntomas: Incluyen sed excesiva, micción frecuente, náuseas y vómitos, dolor de estómago, debilidad o fatiga, falta de aire, aliento con olor a frutas y confusión.



Diagnóstico de la Diabetes Mellitus

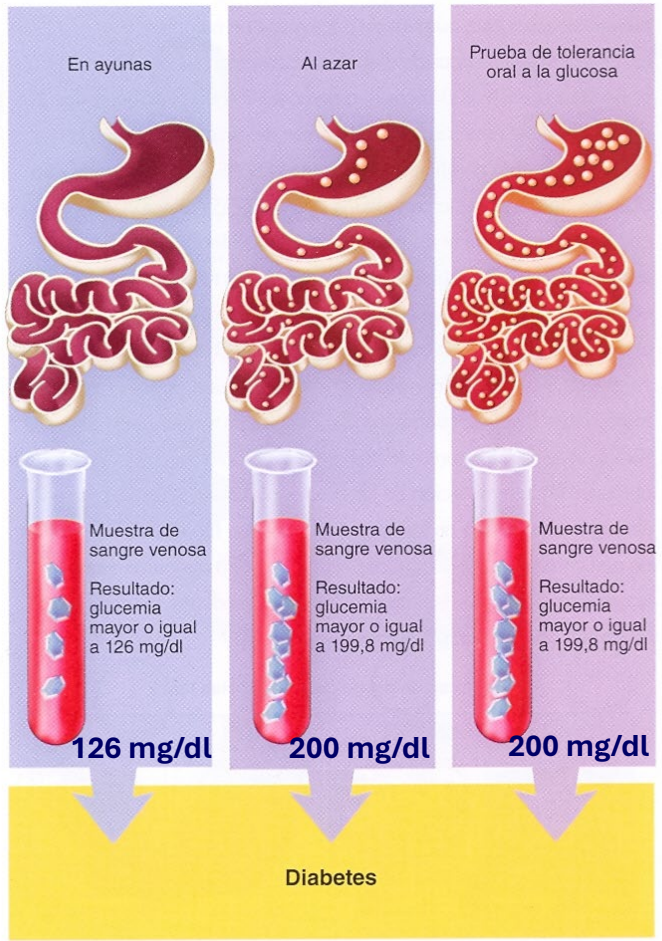
El laboratorio juega un papel esencial en el contexto de la DM
Utilizamos distintos parámetros analíticos, con objetivos diferentes → 3 categorías

Estudios PRE-CLÍNICOS (Predicción del riesgo DMT1)	→	Marcadores Sistémicos (autoanticuerpos) Estudios genéticos familiares (genes HLA)
DIAGNÓSTICO de DM	→	Glucemia Basal Hemoglobina A1c Sobrecarga Oral de Glucosa Síntomas + glucemia ocasional
SEGUIMIENTO Y CONTROL del paciente diabético	→ →	Monitorización del tratamiento (Hb A1c, Fructosamina y glucemia basal) Indicadores tempranos de Complicaciones Diabéticas

Diagnóstico

Glucemia normal 70 y 100 mg/dl.

Glucemia Basal (≥ 126 mg/dL)



Hemoglobina A1c (≥ 6.5%)

Sobrecarca oral (≥ 200 mg/dL a 2h)

75 g. de glucosa con 300 ml de agua

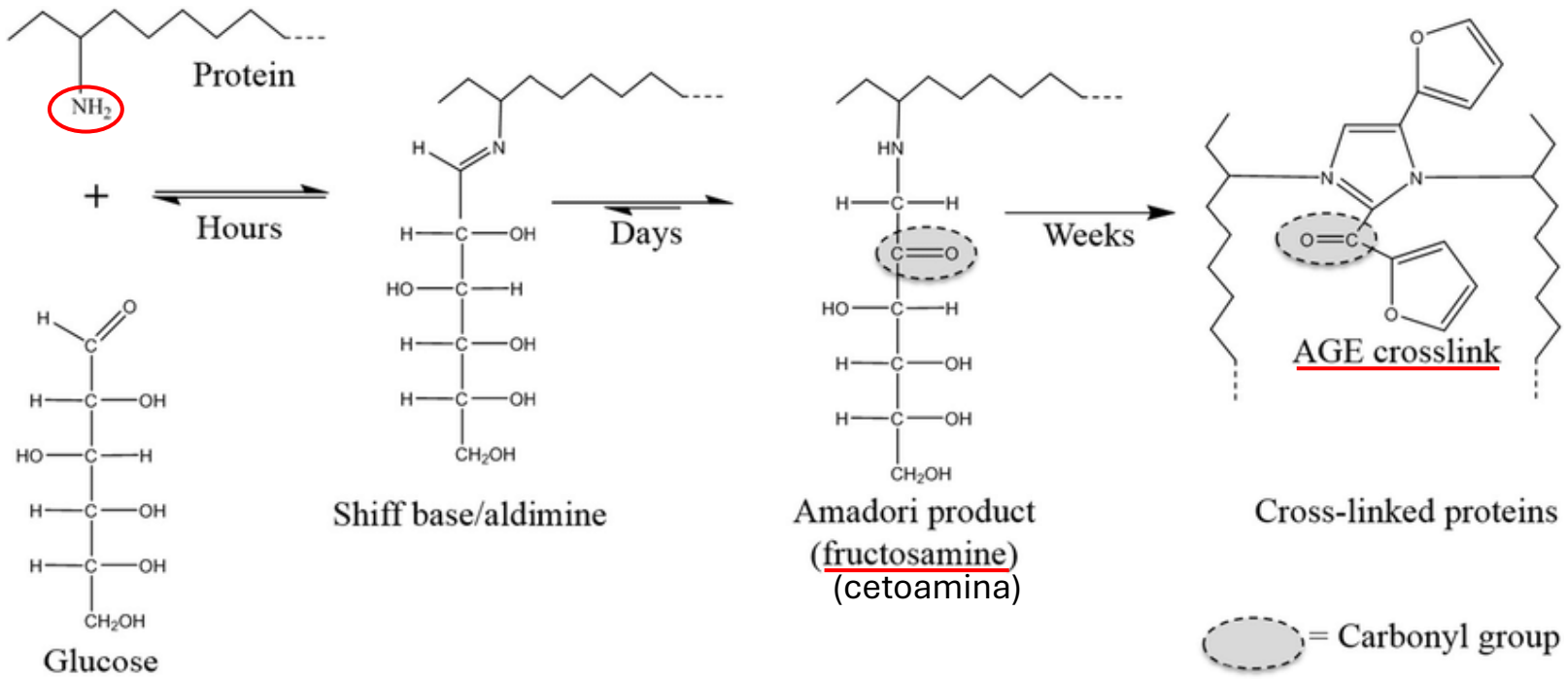
Prediabetes:

- **Alteración de la glucemia basal:** (glucemia basal entre 100 y 125 mg/ 100 ml)
- **Alteración de la tolerancia a la glucosa** (glucemia entre 140 y 200 mg/100 ml a las 2h post-ingesta de 75 g de glucosa).
- **HbA1C 5.7-6.4 %**

Glucemia Ocasional (≥ 200 mg/dL)

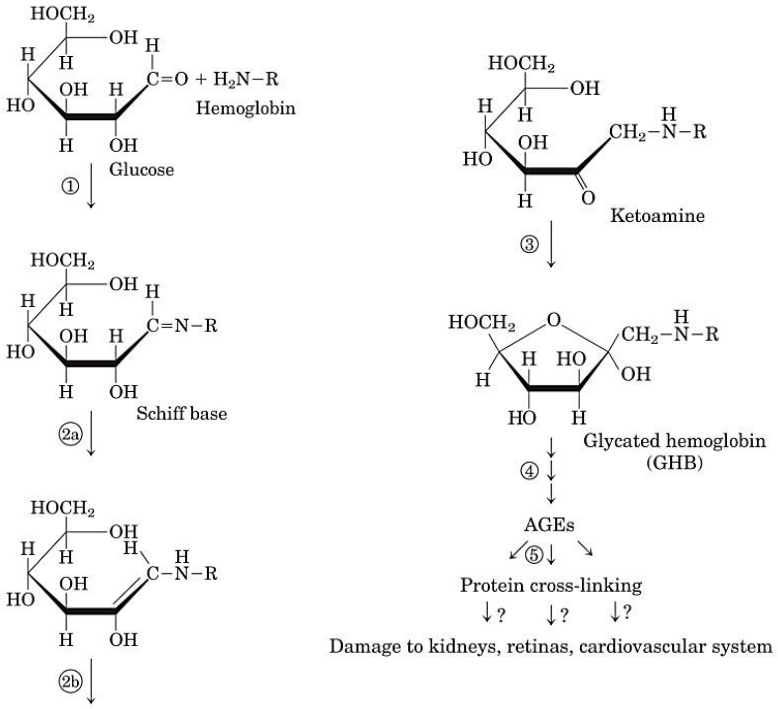
Glicación de proteínas

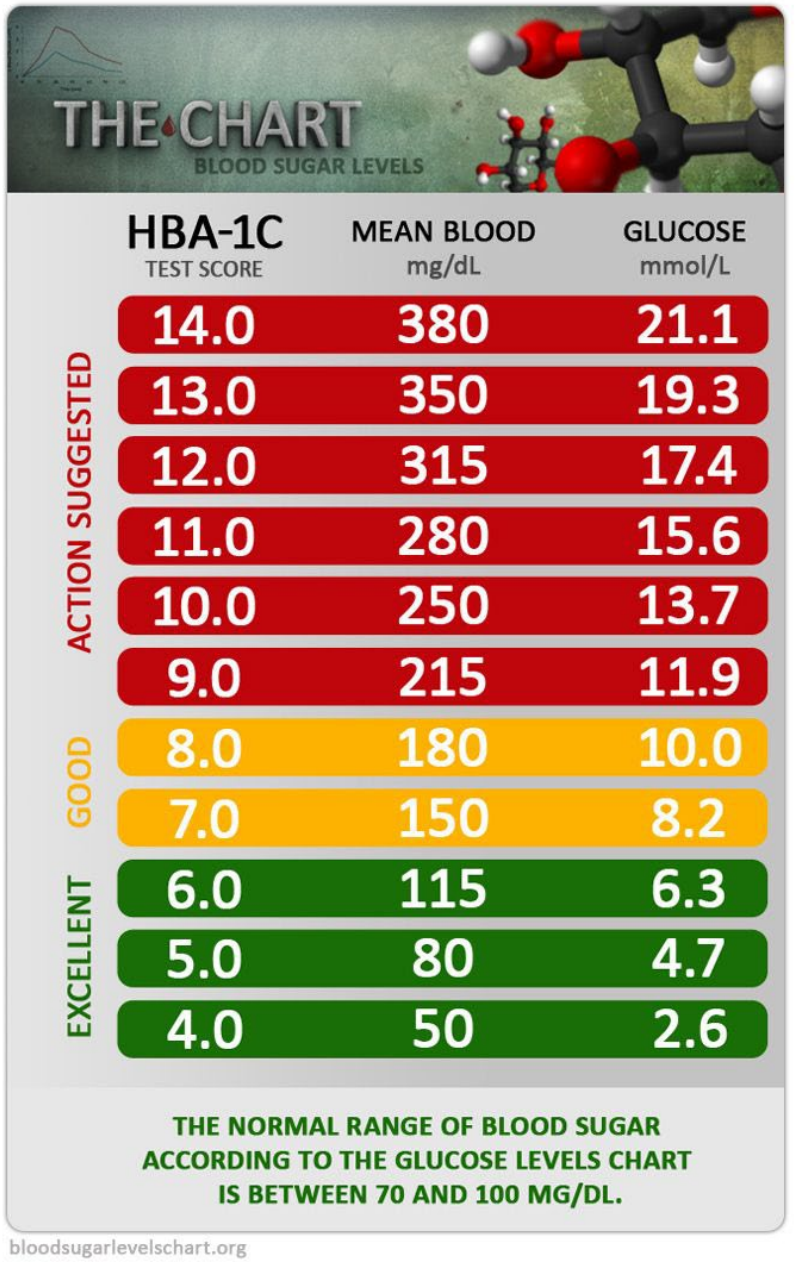
* Como consecuencia de la hiperglucemia se produce la glicosilación no enzimática (glicación) de proteínas plasmáticas (ej. albúmina).
* La glucosa reacciona con el grupo amino en la cadena lateral de un residuo de Lys, para formar una base de Schiff, que con el tiempo se convierte de forma irreversible en una cetoamina (producto de Amadori o fructosamina). A tiempos más largos (semanas, meses o incluso años) se produce el entrecruzamiento con otras proteínas, lo que produce su inactivación: son los denominados productos de glicación avanzados (AGEs, Advanced Glycation End products), que producen los daños tisulares característicos de la diabetes (retinopatía, cataratas, nefropatía, neuropatía, enfermedad coronaria).



Formación de HbA1c (Hemoglobina glicada)

- La glucosa difunde al interior de los eritrocitos por difusión facilitada.
- La **valina N-terminal** de la cadena beta de la hemoglobina está disponible para su glicación irreversible para formar hemoglobina glicada (HbA1c).
- El nivel de glicación de la hemoglobina es proporcional a la concentración de glucosa en plasma y es un reflejo de los niveles de glucosa en plasma en las 4-6 semanas previas al análisis.





Seguimiento y control

Monitorizacion de HbA1c …

… y de la glucemia basal

Fructosaminas

* La glucosa forma glicoproteínas estables con varias proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina, mediante unión covalente (glicación). **La determinación de fructosamina se basa en la medición de estas glicoproteínas**.

* La tasa de proteínas glicosiladas es función de la concentración sérica de glucosa y refleja las cifras de ésta y sus fluctuaciones durante las semanas previas al análisis. Dado que las proteínas glicosiladas sufren un catabolismo idéntico a las no glicosiladas (vida media de 17 días para albúmina y unos 30 días para el resto), esta medida indicará el control glucémico anterior en 2 o 3 semanas a la realización de la prueba, para conocer retrospectivamente si el control glucémico del diabético es o no aceptable.

- Niveles plasmáticos de insulina y péptido C.
- Niveles plasmáticos de cuerpos cetónicos.
- Valoración del metabolismo lipídico: niveles de TAG, quilomicrones, VLDL.
- Función renal: microalbuminuria.
- Anticuerpos: ICA, GAD, IAA (diabetes tipo 1).

INDICADORES TEMPRANOS DE COMPLICACIONES DIABÉTICAS

- **Evaluación de DISLIPEMIA y riesgo aterogénico**
  - Colesterol total y fracciones (LDLc y HDLc)
  - Triglicéridos
  - Niveles de apoB/apoA: uno de los mejores predictores de riesgo cardiovascular
    - 0.9 ♂
    - 0.8 ♀

- **Control de la función renal ➜ detección temprana de NEFROPATIA DIABETICA**
  - Creatinina sérica (marcador de la VFG)
  - Albuminuria (= microalbuminuria), el indicador más temprano!!!
  - Y posteriormente, proteinuria.

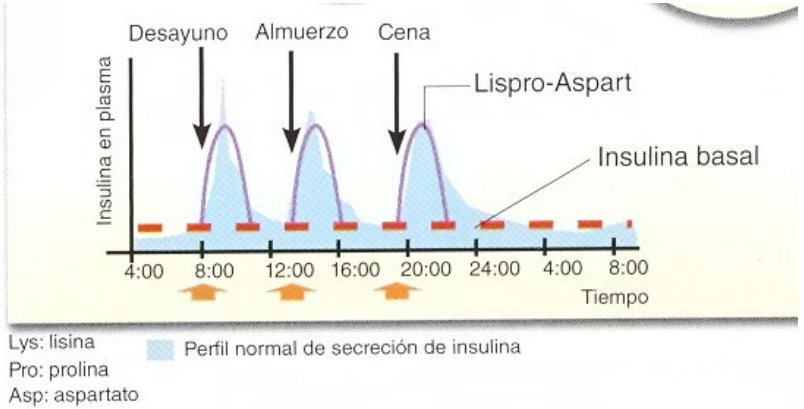
- **Evaluación de la acumulación de AGEs (Advanced Glycation End products):** La formación aumentada de AGEs ocurre en condiciones tales como la diabetes mellitus y el envejecimiento ➜ parcialmente aplicable como marcador del riesgo de complicaciones cardiovasculares, etc.

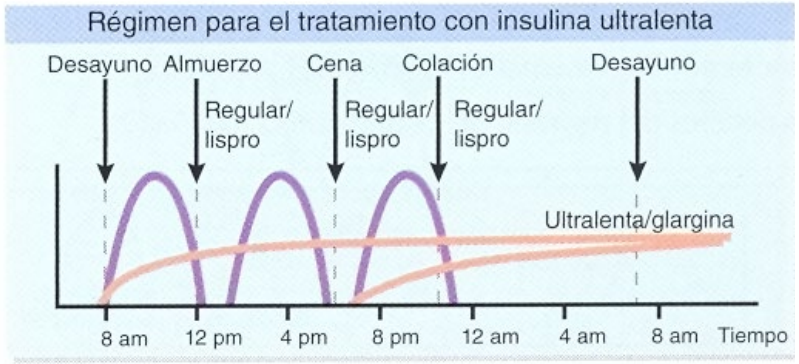
CONTROL PACIENTE DIABÉTICO DMT1

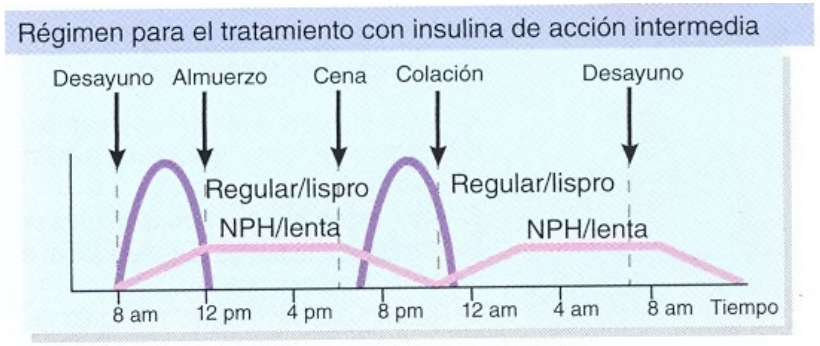
1. **Nutrición.**
2. **Ejercicio.**
3. **Administración de insulina.**
4. **Investigación actual ➜ INMUNOTERAPIA**

- Hacer hincapié en las verduras sin almidón y las frutas.
- Minimizar los azúcares añadidos y los granos refinados.
- Elegir alimentos integrales en lugar de alimentos altamente procesados.
- Reducir la ingesta total de carbohidratos.
- Perder peso.

ADMINISTRACIÓN DE INSULINA







Existen diferentes **tipos de insulina**:

- **Insulinas de acción rápida** (Lispro, Aspart). Absorción rápida (monómeros). Se administran 5-15 min antes de comer, al mismo tiempo o inmediatamente después. Efecto: 2-5 h. No es suficiente para el periodo entre comidas (insulina basal).
- **Insulinas de acción lenta** (glargina). Absorción lenta (hexámeros, complejos con protamina). Efectos: 24 h (1 vez al día).
- **Insulinas de acción intermedia** (mezclas). Efecto: 8 h.
- **Bombas de insulina:** pequeños dispositivos electromecánicos programables que tienen la finalidad de infundir insulina de manera continua en el tejido celular subcutáneo.

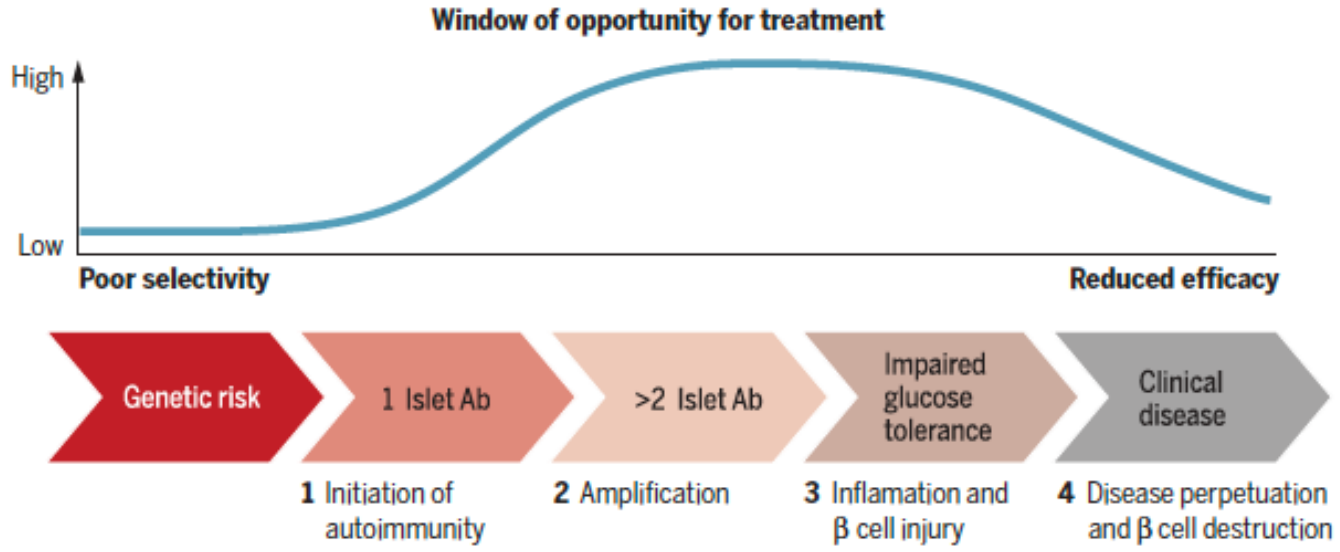
Objetivo: tratar de imitar lo mejor posible el perfil fisiológico de secreción de insulina.

INVESTIGACIÓN ACTUAL

Hoy por hoy es posible PREDECIR tempranamente la aparición clínica de la DMT1 pero… es posible prevenir la enfermedad?

- Células madre o trasplante de páncreas seria temporal o transitorio si es autoinmune y necesitamos que el paciente tome inmunosupresores de por vida.

- **INMUNOTERAPIA:** Terapias orientadas a la inmunomodulación y/o inmunosupresión.



INVESTIGACIÓN ACTUAL

INMUNOTERAPIA:

- Basadas en antígenos específicos ➜ *INS, GAD65…*
- Modulación de la respuesta de células T y B patogénicas ➜ Abatacept, Teplizumab, etc.
- Combinación de ambas ➜ Múltiples estudios clínicos en curso.
- Terapias dirigidas al metabolismo intrínseco de las células ➜ Rapamicina como inhibidor de la señalización mTOR (inhibición proliferación linfocitos T)

Objetivo: Retrasar o prevenir la aparición de DMT1 clínica.

Para ello ➜ se debe actuar en la ventana de oportunidad

Tratamiento	Mecanismo de acción	Estudios y Resultados
Ciclosporina A	Inmunosupresor que bloquea la activación de linfocitos T al unirse a la calcineurina	Resultados prometedores en pacientes en estadios iniciales, pero disminuyó el interés por la toxicidad renal
Teplizumab	Anticuerpo anti-CD3 que reduce la activación de los linfocitos T	43 % diagnosticados con DM1 frente a 72% del grupo placebo tras 14 días de tratamiento
Otelixizumab	Anticuerpo anti-CD3 que reduce la activación de linfocitos T	Ensayos en fase 2 demostraron efectividad a 48 mg, pero no a dosis más bajas
ATG (Globulinas antitimocito)	Suero con anticuerpos IgG citotóxicos contra células T humanas	Redujo HbA1C significativamente comparado con placebo y redujo el trabajo necesario de células beta con dosis bajas
Alefacept	Proteína que se une a CD2 en células T efectoras	Resultados mostraron disminución de células T efectoras pero sin reversión significativa de DM1
Abatacept	Bloquea CD80 y CD86 en ATC para prevenir activación de células T	Estudio en fase 2 concluyó por falta de eficacia a largo plazo
Rituximab	Anticuerpo anti-CD20 que depleta células B	Estudio en fase 2 mostró eficacia a corto plazo, pero niveles iguales a placebo después de dos años
Inmunoterapia con péptidos	Exposición a péptidos de autoantígenos específicos para inducir tolerancia inmune	Ensayos con insulina y GAD65 no mostraron mejora significativa en niveles de péptido C ni HbA1C
BHT-3021	Plásmido de ADN que codifica la proinsulina administrado por vacunación intramuscular	Estudio fase 1 mostró seguridad y resultados prometedores
Células T reguladoras	Infusión de células T reguladoras policlonales desarrolladas ex vivo	Ensayo en fase 2 mostró igualdad en niveles de péptido C comparado con placebo
Terapias antiinflamatorias	Diversos mecanismos dirigidos a bloquear citoquinas proinflamatorias como IL-1, TNF-α, IL-6, IL-21	Anakinra y canakinumab no mostraron eficacia significativa, etanercept mostró mejoras en niños
Rapamicina	Bloquea señalización mTOR e inhibe proliferación de células Th1 y Th17 efectoras	Estudios mostraron aumento de células T reguladoras, pero progresión de enfermedad
Imatinib	Inhibidor de tirosina cinasa que podría restaurar tolerancia inmune	Resultados positivos en estudios preclínicos en ratones NOD

Tabla adaptada del TFG “Inmunoterapia para la Diabetes Mellitus Tipo 1” de Jaume Silla

Para curiosos…

TERAPIA GÉNICA/CELULAR

nature

Explore content ▾ About the journal ▾ Publish with us ▾ Subscribe

nature › news › article

NEWS | 26 September 2024

Stem cells reverse woman's diabetes — a world first

She is the first person with type 1 diabetes to receive this kind of transplant.

By Smriti Mallapaty

A woman with type 1 diabetes started producing insulin (blue) after a stem cell transplant. Credit: Lennart Nilsson, Boehringer Ingelheim International GmbH, TT/Science Photo Library

The researchers then used the chemically induced pluripotent stem (iPS) cells to generate 3D clusters of islets. They tested the safety and efficacy of the cells in mice and non-human primates.

https://doi.org/10.1038/d41586-024-03129-3

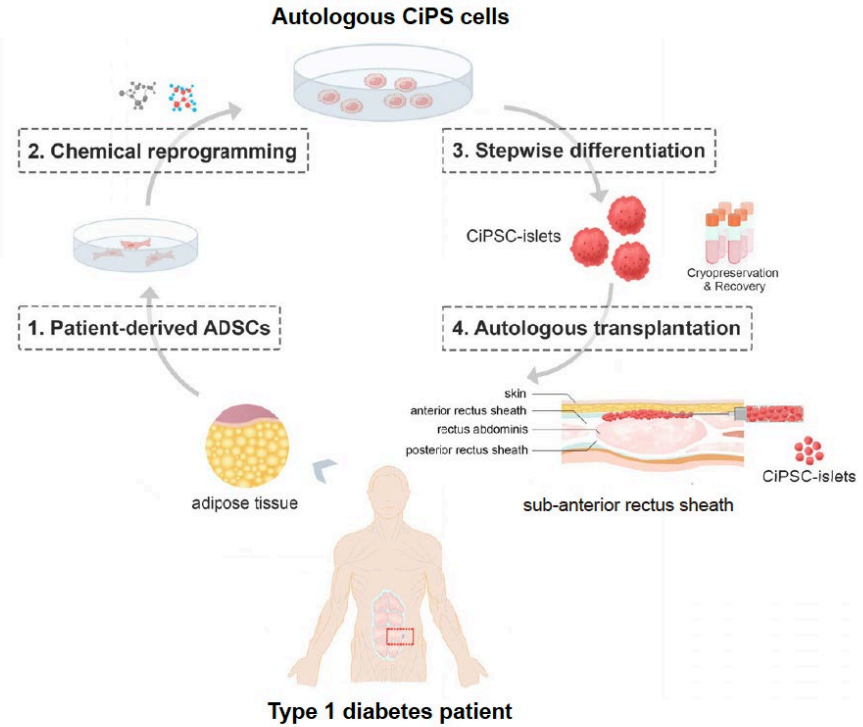
Cell

INVESTIGACIÓN ACTUAL

Article

Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient

Shusen Wang,[1,10,*] Yuanyuan Du,[2,3,10] Boya Zhang,[1,10] Gaofan Meng,[2,3,10] Zewen Liu,[1,10] Soon Yi Liew,[2,3,10] Rui Liang,[1,10] Zhengyuan Zhang,[2,10] Xiangheng Cai,[1,10] Shuangshuang Wu,[3,10] Wei Gao,[1,10] Dewei Zhuang,[3] Jiaqi Zou,[1] Hui Huang,[3] Mingyang Wang,[5] Xiaofeng Wang,[3] Xuelian Wang,[1] Ting Liang,[3] Tengli Liu,[1] Jiabin Gu,[3] Na Liu,[1] Yanling Wei,[3] Xuejie Ding,[1] Yue Pu,[3] Yixiang Zhan,[1] Yu Luo,[3] Peng Sun,[1] Shuangshuang Xie,[6] Jiuxia Yang,[1] Yiqi Weng,[7] Chunlei Zhou,[8] Zhenglu Wang,[1] Shuang Wang,[9] Hongkui Deng,[2,4,11,*] and Zhongyang Shen[1,*]



TEMA 13. DIABETES MELLITUS

1. DM tipo 1
2. DM tipo 2
3. DM Gestacional
4. Otras causas de diabetes

¿Qué deberíamos saber al acabar esta parte del tema?

- Definir Diabetes Mellitus (DM) y describir sus manifestaciones clínicas y epidemiología.
- Conocer la clasificación actual de la DM y explicar las características diferenciales de cada una de ellas.
- Conocer el carácter multifactorial de las DM, entender los mecanismos patogénicos (moleculares) de su inicio y desarrollo, identificar los determinantes genéticos de susceptibilidad y la importancia del estilo de vida (u otros factores ambientales) como desencadenante de la patología.
- Describir las complicaciones micro y macrovasculares asociadas al síndrome diabético y explicar el mecanismo molecular subyacente.
- Conocer los criterios diagnósticos actuales de DM, y los parámetros analíticos aplicados para la monitorización del daño tisular, así como los tratamientos recomendados atendiendo al tipo de DM.